

RHINOMANOMETRISCHE UNTERSUCHUNG
ZUR WIRKUNG VON CLENBUTEROL

Gerhard Forster

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0071

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkranke der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Heinz Naumann

RHINOMANOMETRISCHE UNTERSUCHUNG ZUR WIRKUNG VON
CLENBUTEROL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
Gerhard Forster

aus
Grafenau

Jahr

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. M. Münzel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.H. Naumann
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	22.6.1976



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Psychologische Bedeutung der Beziehung

III. Merkmale der Persönlichkeitsentwicklung

IV. Psychologische des interpersonellen Bezie-

Meinen Eltern

V. Entwicklungsprozesse

VI. Entwicklungsstadien

VII. Merkmale der Entwicklung von Kindern

VIII. Jugendstadium

IX. Erwachsenenstadium

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Physiologische Bedeutung der Nasenatmung
- III. Methodik der Nasenwiderstandmessung
- IV. Pharmakologie der untersuchten Substanz
- V. Untersuchungsmethode
- VI. Meßergebnisse
- VII. Auswertung der Ergebnisse und Diskussion
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Häufigste Ursachen für eine Behinderung der Nasenatmung sind entzündliche oder allergische Prozesse der Nasenschleimhaut. Die hierdurch hervorgerufenen subjektiven und objektivierbaren Folgezustände sind allgemein bekannt.

Seit langem hat man daher, neben einer kausalen Therapie, versucht, durch eine rasche Abschwellung der Nasenschleimhaut eine symptomatische Besserung der eingetretenen Störungen zu erreichen. Die Wirkung der heute weithin eingeführten und wirksamen abschwellenden Nasentropfen beruht meistens auf einem sympatikomimetischen, insbesondere vaskokonstriktorischen Effekt der Wirksubstanz. Sie haben allerdings den Nachteil, daß sich bei langdauernder Anwendung eine Schleimhautveränderung im Sinne einer Rhinitis sicca bzw. eines medikamentösen Rhinödems entwickeln kann (H.H.Naumann 1964; N.D.Fabricant 1949; R.W.Wright 1947). Es erscheint daher verständlich, daß immer wieder versucht wurde, Substanzen zu entwickeln, welche die Gefahr solcher Nebenwirkungen nicht in sich tragen.

Ein in der Bronchologie inzwischen bekanntes Medikament mit guter abschwellender Wirkung auf die Mucosa stellt das Clenbuterol dar. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine abschwellende Wirkung des Clenbuterols auf die Nasenschleimhaut bei lokaler Applikation nachzuweisen ist, inwieweit eine solche Wirkung rhinomanometrisch objektiviert werden kann und wie sich gegebenenfalls eine solche Wirkung im Vergleich mit eingeführten abschwellenden Substanzen darstellt.

II. Physiologische Bedeutung der Nasenatmung

Funktion der Nase

Als physiologischer Luftweg bei der Atmung übernimmt die Nase nicht nur die einfache Luftleitung zum Riechepithel und den unteren Luftwegen, sondern besitzt darüber hinaus zahlreiche wichtige Funktionen. So vermag die Nasenschleimhaut die Einatemungsluft zu reinigen, anzuwärmen und anzufeuchten. Diese Funktionen werden als Konditionierung der Respirationsluft bezeichnet.

Daneben stellt die Nase auch ein spezifisches Reflexorgan dar, das mit sensomotorisch-reflektorischen Fernwirkungen Einfluß auf Herz, Kreislauf, Lunge und Stoffwechsel nimmt. (H.H. Naumann 1964)

Die Reinigung der Respirationsluft kommt dadurch zustande, daß die wasserlöslichen Partikel der verschmutzten Luft durch den nasalen Schleimfilm abgebunden und durch die Aktivität des Flimmerepithels aus der Nasenhöhle abtransportiert werden. Durch die bakterio statischen und bakterioziden Eigenschaften des Schleims wird das Eindringen schädlicher Umweltfaktoren in die unteren Luftwege verhindert.

Die Erwärmung und Befeuchtung der Inspirationsluft wird durch ein turbulentes Strömungsverhalten der Luft in der Nasenhöhle begünstigt. Durch zahlreiche Wirbelbildungen kommen alle Luftschichten mit den Wärme und Feuchtigkeit abstrahlenden Nasenwänden in Kontakt. (R.Guillerm 1970; B.Drettner 1967)

Darüber hinaus stellen die anatomischen Verhältnisse der Nasenhöhlen einen wichtigen Faktor für eine physiologisch zufriedenstellende Luftdurchgängigkeit der Nase dar. Bei Beschwerden im Bereich der oberen Luftwege steht die sub-

jektive Atembehinderung durch die Nase im Vordergrund. Das Ausmaß der Behinderung läßt sich durch die Bestimmung des Nasenwiderstandes erfassen. Der nasale Widerstand ist ein "Grundbegriff" in der modernen Rhinologie (R.Guillerm 1970). Die Messung des Nasenwiderstandes erlaubt Schlüsse auf das Vorliegen einer pathologischen Ventilation zu ziehen.

Die meisten ein- oder beidseitigen pathologischen Veränderungen erhöhen den Nasenwiderstand. Für eine Senkung des Widerstandes gibt es nur wenige Ursachen, so z.B. Rhinitis atrophicans, Ozaena, Nasenscheidewanddeviation mit Widerstandsenkung auf der erweiterten Gegenseite. Subjektiv wird diese erhöhte Luftdurchgängigkeit der Nase häufig als Behinderung der Nasenatmung empfunden.

Neben lokalisierten oder generalisierten Verdickungen oder Deviationen der Nasenscheidewand sind die entzündlichen Veränderungen der Nasenschleimhaut die häufigsten Ursachen einer Erhöhung des nasalen Widerstandes. Hierbei steht die Rhinitis acuta im Vordergrund. Durch den Wegfall der Reinigungsfunktion kann es zu gehäuftem Auftreten von Bronchitiden kommen, da die behinderte Nasenatmung durch eine verstärkte Mundatmung kompensiert wird.

Folgen behinderter Nasenatmung

Seit langem sind Beziehungen zwischen Obstruktion der Nasenwege und Lungenfunktion bekannt und von vielen Physiologen und Klinikern untersucht worden. Durch Tierversuche und klinische Beobachtungen weiß man, daß die Nasenatmung einen Einfluß auf die Lunge ausübt. So konnte Lüscher (1930) zeigen, daß die Mundatmung, bedingt durch eine experimentell oder krankhaft gestörte Nasenatmung, zu einer Verschiebung des Säure - Basen - Gleichgewichts und einer Abnahme der Alkali-Reserven im Blut führt, wofür eine Störung der Lungenventilation verantwortlich gemacht wird.

Hinweise auf " nasopulmonale Reflexe " wurden von Ogura (1966) und Nolte (1966) gegeben. Durch Untersuchungen konnten sie zeigen, daß der pulmonale Widerstand mit der Schwere der Behinderung der Nasenatmung korreliert.

Physiologische Schwankungen des Nasenwiderstandes

Der Atemwiderstand in der Nase unterliegt physiologischen Variationen. Seine Größe ist bei normalen anatomischen Verhältnissen abhängig von der Weite des Ostium internum und dem Schwellungszustand der Nasenmuscheln. Das Ostium internum kann bei tiefer Atmung durch die Kontraktion der Nasenflügelmuskulatur erweitert werden (Bachmann und König 1969), wodurch der Atemwiderstand verringert wird.

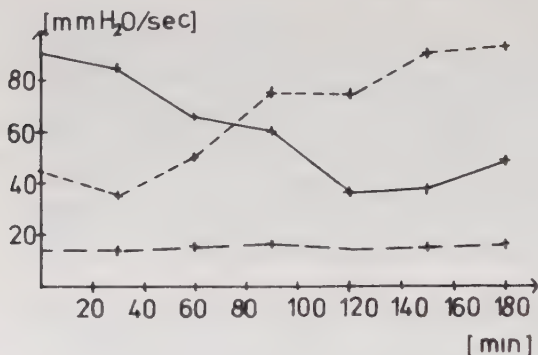
Die Schwellkörper der Nasenschleimhaut sind auf den Nasenmuscheln lokalisiert. Sie stellen postkapilläre venöse Räume dar und unterliegen zyklischen Schwankungen. In einem ausgeglichenen Wechsel der Nasenseiten schwillt die eine Seite an, während die andere Seite abschwilt. Subjektiv wird dieser Wechsel des Schwellungszustandes nicht wahrgenommen. Zwar nimmt der Widerstand der einen Nasenseite zu und derjenige der anderen Seite ab, aber der Gesamtwiderstand der Nase wird dabei allerdings kaum verändert.

Der früheste Hinweis auf den physiologischen Nasenzyklus geht auf R. Kayser (1885) zurück. Kayser fand auf Grund mehrfacher Beobachtungen, bei Normalpersonen in aufrechter Position, alternierende Schleimhautschwellungen. Diese Beobachtungen wurden in späteren Arbeiten von Lillie (1923), Heetderks (1927) und vor allem Stoksted (1953) weitgehend bestätigt.

Masing und Wolf (1969) gelang es mit Hilfe des Röntgenschnittbildverfahrens die Bewegungen der Nasenmuscheln sehr genau darzustellen und zu messen. Die Ergebnisse

deckten sich im wesentlichen mit den Befunden von Stoksted (1953) und Ogura (1958), welche den Nachweis des Nasenzyklus rhinomanometrisch erbracht hatten.

Die folgende Abbildung zeigt die Zykluskurven einer Normalperson (nach Stoksted 1953):



Nasenwiderstand in mmH₂O/sec über Meßzeitpunkt getrennt für:

- : Linke Nasenhöhle
- : Rechte Nasenhöhle
- - - - -: Gesamte Nasenhöhle

Die Variation der Zyklusdauer ist relativ groß. Für einen normalen vollständigen Zyklus finden sich bei verschiedenen Autoren eine Dauer von 2 bis 5 Stunden (Stoksted 1953; Masing 1969; Beickert 1951; Ogura 1958).

Die Ursache dieser zyklischen Schleimhautschwellung sieht Beickert (1951) in einem rhythmischen Schwanken der Gefäßinnervation, die als Besonderheit eine kompensatorische Seitengegensätzlichkeit aufweist. Nach Stoksted (1953)

wird der rhythmische Zyklus durch periphere Zentren - Ganglion sphenopalatinum und Ganglion stellatum - aufrechterhalten. Diese beiden Ganglien stehen mit einander in Verbindung, wodurch eine Tonuszunahme in dem einen eine Abnahme des Tonus im anderen Zentrum bewirkt. Diese beiden Zentren werden von einem sympathischen Zentrum gesteuert, das sich möglicherweise im Hypothalamus befindet. Bei Zu- oder Abnahme des Tonus bewirkt dieses Zentrum ein An- und Abschwollen der Nasengänge. Vermutlich entsteht der Reflex im Atemzentrum. Durch Aktivierung des hypothalamischen Zentrums bewirkt er eine Vasokonstriktion in der Nasenschleimhaut.

Neben der Regulation durch Impulse vom Atemzentrum existiert noch eine weitere Regulation, welche durch die Temperatur und Luftfeuchtigkeit der Atmosphäre ausgelöst wird. Die normale Nase arbeitet wie ein Thermostat mit der Fähigkeit, die Temperatur im Rhinopharynx in einem geringen Intervall, unabhängig von der Außentemperatur, gleichzuhalten. Ursprung und Reflexbogen dieser Regulation, die zweifellos vorhanden ist, sind unbekannt. (Stoksted 1953)

Die physiologische Bedeutung des nasalen Zyklus ist unsicher. Sicherlich unterstützt der Nasenzyklus das Anfeuchten und Anwärmen der Einatemungsluft. Wenn sich die Schwellkörper zusammenziehen, sondern sie ein dünnflüssiges Sekret ab, das der Befeuchtung der Atemluft dient. Die kontralateralen Schwellkörper dagegen dilatieren und erwärmen dabei die Einatemungsluft (Beickert 1951; Ogura 1958; Guillerm 1971).

III. Methodik der Nasenwider- standmessung

Zur Beurteilung der Luftdurchgängigkeit der Nase stellt sich die Frage nach einer geeigneten Methode. Subjektive Beobachtungen, die von den Patienten mitgeteilt werden, sind häufig unbefriedigend. Manche Patienten mit behinderter Nasenatmung nehmen an, daß ihre Nasenwege normal sind, da sie oft jahrelang nur durch den Mund atmeten. Andererseits atmen nach Beseitigung der Obstruktion diese Patienten häufig weiterhin durch den Mund. Die Rhinoskopie dagegen kann einen guten Eindruck über den momentanen Nasenzustand vermitteln. Das Ausmaß der Atembehinderung ist aber bei rhinoskopisch sichtbarer Obstruktion schwierig zu beurteilen. (Semerak 1958; Stoksted 1953)

In den letzten 80 Jahren wurden verschiedene Methoden entwickelt, die Behinderung der Nasenatmung objektiv darzustellen. Zwaardemaker (1894) verwendete einen Spiegel, auf dem sich bei Ausatmung durch die Nase die Wasserdämpfe als Kondensationsflecken niederschlagen. Bei normal durchgängiger Nase beschlägt der Spiegel symmetrisch und die Kondensationsflecken verschwinden auch wieder gleichmäßig. Bei Obstruktionen der Nasenwege sind die Flächen kondensierten Atems verschieden groß. Das Verdunsten der Flecke hängt von der Menge des ausgeatmeten Wasserdampfes ab.

Diese Methode wurde von zahlreichen Autoren modifiziert. Sandmann (1893) fixierte die Atemflecke mit Schwefel. Kayser (1895) empfahl zur Dokumentation eine Momentphotographie. Zur Beurteilung der Größe der Atemflecke führte Glatzel (1902) eine graduierte glasierte Metallscheibe ein, mit deren Hilfe die Größe der Kondensationsflecken nach Kreisen gemessen wird.

Diese hygrometrischen Methoden sind allerdings nicht feh-

lerfrei. Die Größe der Atemflecke wird durch die Luftfeuchtigkeit, das Atemzugvolumen, die Spiegeltemperatur und den Zustand der Nasenschleimhaut, von der die Atemluft angefeuchtet wird, beeinflusst. Außerdem wird bei dieser Methode nur die Luftdurchgängigkeit der Nase während der Expiration erfaßt, während eine Beurteilung der Inspiration nicht möglich ist. Trotz dieser Mängel wird vor allem die Glatzelsche Methode auch heute noch sehr häufig angewandt. Sie kann allerdings nur eine grobe Orientierung über die Luftdurchgängigkeit der Nase geben.

Bessere Ergebnisse werden heute mit Methoden erzielt, die auf physikalischen Grundlagen der Strömung beruhen. Grundsätzlich sind dabei Messungen mit Fremdstrom und Messungen mit Eigenstrom zu unterscheiden.

Bei der Fremdstrommessung wird der Widerstand, den die Nase der Luftströmung entgegensetzt, mit dem Widerstand verglichen, der in einem luftdurchströmten starren Rohr auftritt, entsprechend der Formel:

$$W = \text{konst.} \frac{p \cdot t}{V}$$

W = Widerstand

p = notwendiger Druck, um

V = Volumen in einer bestimmten

t = Zeit

durch die Nase zu treiben. (Kayser 1895; Semerak 1958)

Diese Formel beschreibt das Strömungsverhalten der Nase bei der Atmung allerdings nur ungenau.

Das Volumen (V) stellt bei der Fremdstrommessung nicht den physiologischen Atemstrom dar, sondern es wird eine künstliche Luftströmung durch die Nase geleitet. Dabei werden zwei der Werte für Druck, Volumen und Zeit kon-

stant gehalten. Der dritte Wert wird gemessen und dient als Maßstab für den Widerstand bzw. der Luftdurchgängigkeit der Nase.

Kayser (1895) simulierte eine Inspiration, indem er seinen Patienten eine Glasröhre in den Mund legte, an welche ein Blasebalg, der durch ein Gewicht gleichmäßig entfaltet wurde, angeschlossen war. Auf diese Weise erzeugte er einen künstlichen Luftstrom von 2 Litern durch die Nase. Der Patient atmete während der Untersuchung nicht und mußte Zunge und Gaumensegel lockern. Als Maß für die Luftdurchgängigkeit der Nase nahm er, bei konstantem Volumen und konstantem Druck, die Zeit, in welcher der Blasebalg von der die Nase durchströmenden Luft aufgefüllt wurde. Diese Methode besitzt allerdings eine große Fehlerbreite, da viele Patienten nicht in der Lage sind, Zunge und Gaumensegel ruhig zu halten. Zusätzlich führt der Atemstillstand während der Messung zu einer reflektorischen Nasenwiderstandsenkung.

Gärtner (1911) maß die Durchströmungszeit während ruhiger Mundatmung. Er führte der einen Nasenseite Luft zu und ließ sie durch die andere wieder entweichen, wobei die benötigte Zeit gemessen wurde.

Sternstein (1936) nahm den Druck als Maß für den Nasenwiderstand. Während der Mundatmung zog er mit Hilfe einer Saugvorrichtung Luft aus einer Nasenseite, wobei Volumen und Zeit konstant gehalten wurden. Der dabei auftretende Unterdruck wurde mit einem Manometer gemessen.

Scheidler (1939) hielt dagegen den Druck und die Zeit konstant und bestimmte das Luftvolumen.

Diese und alle Ähnlichen in der Literatur beschriebenen Verfahren werden heute nicht mehr angewandt. Sie besitzen viele Fehlerquellen und sind den physiologischen Bedingungen während der Atmung nur ungenügend angepaßt (v. Arentsschild 1966).

Bei der Eigenstrommessung tritt an Stelle des künstlichen

Luftstromes die normale Ein- und Ausatmung durch die Nase. Bei den heute am häufigsten angewandten Methoden, der anterioren und posterioren Rhinomanometrie, wird der Druck und das Volumen fortlaufend gemessen und registriert.

Mit der anterioren Methode wird der Nasenwiderstand getrennt für jede Nasenseite untersucht. Aus beiden Teilwiderständen läßt sich der Gesamtwiderstand der Nase berechnen, bzw. aus einem Nomogramm ablesen, wie es von R. Fischer (1970) vorgeschlagen wurde. Die physikalischen Grundlagen der Rhinomanometrie und die Technik der anterioren Methode werden in einem späteren Teil dieser Arbeit noch ausführlich besprochen.

Mit der posterioren Rhinomanometrie wird der Gesamtwiderstand der Nase gemessen. Zur Bestimmung der Druckdifferenz zwischen Epipharynx und Atmosphäre wird ein Meßschlauch in den Mund eingeführt. Der Patient atmet bei geschlossenem Mund über eine Atemmaske durch die Nase. Druckdifferenz und Atemzugvolumen werden fortlaufend registriert. Dabei erfährt die Nase durch das Anlegen von Meßgeräten keinerlei Deformation. Allerdings sind einige Personen nicht in der Lage, während der Untersuchung das Gaumensegel zu entspannen oder den Zungenreflex zu unterdrücken, wodurch die Druckverhältnisse in der Mundhöhle stark beeinflusst werden. Eine Messung ist in diesen Fällen nur selten durchzuführen. Nach v. Arentsschild (1966) sind 16%, nach Foxen (1971) 15% der erhaltenen Ergebnisse unbrauchbar. Nach Bachmann (1973) gelingen nur etwa 60 bis 70% der Messungen. Damit wird die Anwendbarkeit der posterioren Rhinomanometrie, die von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist, eingeschränkt.

Neben der Direktmessung an der Nase kann der Nasenwiderstand auch indirekt mit der Wechseldruckmethode (K. Schumann 1973) oder mit Hilfe eines Bodyplethysmographen (Ogura und Togawa 1966; Nolte 1967) gemessen werden.

Das Prinzip der Wechseldruckmethode wurde erstmals von K. Dirnagl (1953) beschrieben. Hierbei durchströmt die Luft während der Atmung den inneren Atemwegswiderstand und den Meßwiderstand eines Pneumotachographen, die hintereinander geschaltet sind. Durch Änderungen des Pneumotachographenwiderstandes kann der innere Atemwegswiderstand gemessen werden. Die Differenz aus den Widerständen bei Mund- und Nasenatmung ergibt den Nasenwiderstand.

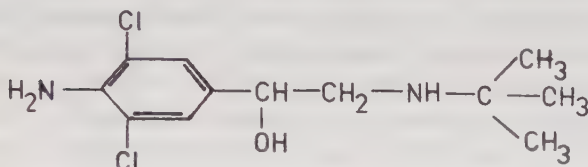
Bei der Ganzkörperplethysmographie wird der Patient in eine Kammer eingeschlossen. Durch die Atembewegungen des Brustkorbs ändert sich entsprechend der Druck in der Kammer. Aus gemessener Druckdifferenz und dem Atemzugvolumen läßt sich, bei bekanntem individuellen Übersetzungsverhältnis zwischen Kammer- und Alveolardruck, der Atemwegswiderstand bei Mund- und Nasenatmung berechnen. Die Differenz aus beiden Widerständen ergibt wiederum den Nasenwiderstand.

Trotz der pathophysiologischen Bedeutung, den Nasenwiderstand gemeinsam mit dem Bronchialwiderstand messen zu können, stehen die enormen Kosten für diese Meßapparatur einer weitverbreiteten Anwendung in der Praxis im Wege. (Nolte 1972)

IV. Pharmakologie der untersuchten Substanz

Zunächst soll die Pharmakologie des untersuchten Präparates Clenbuterol dargestellt werden.

Clenbuterol gehört zur Gruppe der Amino-Halogen-substituierten Phenylaminoäthanoole (J. Keck 1972). Chemische Strukturbezeichnung: 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.-butylamino-äthanol-hydrochlorid.



Diese Substanz besitzt eine starke mimetische Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren.

Nach G. Kuschinsky (1971) werden die β -Rezeptoren entsprechend ihrer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Pharmaka in zwei Rezeptortypen - β_1 - und β_2 -Rezeptoren - unterteilt. Die β_1 -Rezeptoren vermitteln eine Stimulierung des Herzens und eine Hemmung der Darmmuskulatur, während die β_2 -Rezeptoren eine Hemmung glatter Muskeln von Bronchien, Gefäßen und Uterus bewirken.

Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Engelhardt (1972) handelt es sich bei Clenbuterol ganz überwiegend um Effekte auf die adrenergen β_2 -Rezeptoren.

Die β_1 -mimetische Wirkung auf das Herz (positiv chronotrop) ist gering. Engelhardt sieht die Erklärung für diese unterschiedliche Wirkung auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren in der Tatsache, daß bei steigender Dosierung zunehmend blockierende Wirkungen auf die adrenergen β_1 -Rezeptoren des Herzens nachgewiesen werden können, ohne daß in diesem Dosisbereich gleichzeitig die β_2 -stimulierende Wirkung am Bronchus ab-

geschwächt würde. Durch diese schwach blockierende Wirkung kommt der sympatikomimetische Effekt am Herzen nicht zum Tragen.

P.C.Curti (1974) zeigte an Patientenuntersuchungen, daß Herzfrequenz, Blutdruck und EKG weder nach Einzeldosis des Medikaments noch im Laufe einer Langzeittherapie signifikante Veränderungen erfahren, wie sie bei β_1 -mimetischen Substanzen aufzutreten pflegen. Ebenso konnte E. Hufnagel (1974) keine Wirkung auf die Herzfrequenz und EKG feststellen, während der Blutdruck nur innerhalb der ersten fünf Behandlungstage signifikant erniedrigt war.

Bei Clenbuterol handelt es sich also um eine broncholytisch wirkende Substanz, bei welcher Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System kaum zu erwarten sind (M. Loos 1975). Darüberhinaus besitzt diese Substanz eine gute orale Resorbierbarkeit und eine besonders lange Wirkungsdauer, da sie wegen ihrer besonderen Struktur durch die Katecholamin-O-Methyltransferase nicht gespalten wird (E. Hufnagel 1974; M. Loos 1975).

Beobachtungen aus dem Bereich der Klinik sind in mehreren Publikationen niedergelegt (E. Becker 1975; H.-D. Renovanz 1975; W. Günther 1975; G. Kreuter 1974).

D. Nolte und F. Laumen (1972) untersuchten bei Patienten mit Bronchialobstruktion die Lungenfunktion unter Einfluß von Clenbuterol. Dabei zeigte sich nach Gabe von Clenbuterol ein deutlich bronchialerweiternder Effekt, der zu einer Abnahme des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens und zu einer Zunahme der Vitalkapazität führt. Die Wirkung beginnt 10 Minuten nach Einnahme, erreicht nach etwa 60 Minuten ihr Maximum und hält über 90 Minuten an. Im Dosierungsbereich zwischen 5 und 25 μ g war eine dosisabhängige Wirkung zu beobachten, bei 5 μ g war die Verum-Wirkung gesichert stärker als die Placebowirkung.

K. Schumann (1972) und L. Osterwald (1972) untersuchten mit unterschiedlichen Methoden die Wirkung von Clenbuterol auf den Nasenwiderstand. Schumann fand mit dem Meßverfahren

nach Dirnagl die Wegsamkeit der Bronchien und Nase 45 Minuten nach Gabe der Substanz hoch signifikant erhöht. Der Bronchialwiderstand wurde dabei stärker beeinflusst als der Nasenwiderstand. L. Osterwald maß den Nasenwiderstand im Ganzkörperplethysmographen. Dabei nahm der Nasenwiderstand 45 Minuten nach oraler Gabe von einer Tablette Wirkstoff von $3,5 \text{ cmH}_2\text{O}/\ell/\text{sec}$ auf $1,9 \text{ cmH}_2\text{O}/\ell/\text{sec}$ ab.

Die Abnahme des Nasenwiderstandes, welche durch eine Abnahme des Schwellungszustandes der Nasenschleimhaut erreicht wird, läßt sich mit dem β_2 -mimetischen Effekt des Medikaments alleine nicht befriedigend erklären. Als Arbeitshypothese werden zwei Möglichkeiten diskutiert:

1. Entsprechend der β_2 -mimetischen Wirkung kommt es zu einer Dilatation der präkapillären arteriellen Endstrecke, wodurch der postkapilläre venöse Abstrom beschleunigt wird.
2. Clenbuterol besitzt eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen. Dieser Effekt entspricht allerdings nicht dem der Antihistaminika. Diese Substanzen hemmen zwar die Histaminwirkung durch Blockierung der Rezeptoren, aber den Histaminabbau und die Freisetzung vermögen sie nicht zu beeinflussen (G. Kuschinsky 1971). Durch die Hemmung der Histaminfreisetzung wird die durch Histamin hervorgerufene Permeabilitätssteigerung der Kapillaren vermindert und somit das Auftreten von lokalen Ödemen verhindert.

Für die folgende Untersuchung lag Clenbuterol als Rhinospray vor. Durch die lokale Applikation auf die Nasenschleimhaut läßt sich die Wirkung auf die Bronchien umgehen und der Effekt auf den Nasenwiderstand isoliert untersuchen.

V. U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e

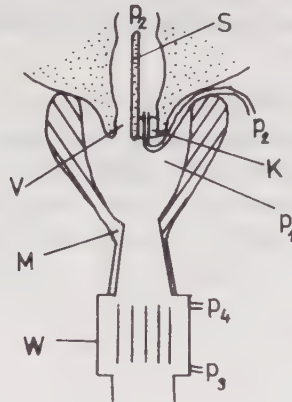
1. Versuchsgrundlage

Die Rhinomanometrie (Eigenstrommessung) ist zur Zeit trotz der ihr anhaftenden Fehlerbreite (W. Bachmann 1970) die sicherste unter den bisher bekannten Methoden zur Bestimmung der Luftdurchgängigkeit der Nase und Beurteilung des Abschwelleffektes der Nasenschleimhaut nach Behandlung mit Rhinologika. In der vorliegenden Untersuchung wurde der anterioren Rhinomanometrie der Vorzug gegeben. Sie besitzt gegenüber der posterioren Variante unter anderem den Vorteil, daß sie ohne wesentliche Mitarbeit und Vorbereitung der Patienten durchgeführt werden kann und in 98% der Fälle (v. Arentsschild 1966) brauchbare Ergebnisse liefert. Allerdings werden bei einseitiger Widerstandmessung die erhaltenen Meßwerte vom nasalen Zyklus, d.h. vom jeweiligen physiologischen Schwellungszustand der Nasenschleimhaut, beeinflußt. In der vorliegenden Untersuchung kommt aber nur der Gesamtwiderstand der Nase zur Auswertung. Somit kann der Muschelzyklus vernachlässigt werden, da trotz des Wechselspiels von Anschwellen und Abschwellen der Schleimhaut die gemeinsame Durchströmung beider Nasenhöhlen und damit der Gesamtwiderstand der Nase relativ konstant bleibt (H. Masing, G. Wolf 1969).

Die einseitige, anteriore Rhinomanometrie beruht auf der Annahme, daß der Druck in einem nach außen geschlossenen, zum Pharynx hin offenen Nasengang gleich dem der Gegenseite ist. Zur Messung wird ein dünner Druckentnahmeschlauch in das linke Nasenloch eingeführt. Dieser ist an einen Druckwandler, in Verbindung mit einem Elektromanometer, angeschlossen, der die Druckdifferenz zwischen Nasen-Rachenraum und Außenluft bei Atmung durch das rechte Nasen-

loch mißt. Der Druckentnahmeschlauch wird in einer selbsthärtenden Kunststoffmasse eingebettet (Impressional 64, Fa. Bayer, Leverkusen), mit der das linke Nasenloch nach außen dicht abgeschlossen wird. Die Verklebung der Nasenöffnung bietet gegenüber den Oliven und den konischen Tuben den Vorteil, daß der Verschuß absolut dicht und reizlos sitzt und zu keiner Deformation der gegenseitigen Nasenöffnung und damit zu falschen Meßwerten führt. Beim Einlegen des Schlauches ist besonders darauf zu achten, durch Berühren der Nasenschleimhaut keine Reize auszulösen, die ebenfalls zur Verfälschung der Meßergebnisse führen würden.

- M ... Nasenmaske
 W ... Strömungswiderstand (n. Fleisch)
 K ... Kunststoffstöpsel
 S ... Septum nasi
 V ... Vestibulum nasi



$$\Delta p = p_1 - p_2$$

$$\dot{V} = k(p_3 - p_4)$$

Einseitige, anteriore Druckabnahme (Abb. n. R.Fischer 1970)

Die Atemstromstärke durch den rechten Nasengang wird mit Hilfe eines Pneumotachographen nach Fleisch (1925) gemessen. Dieses Gerät setzt bei Ein- und Ausatmung dem Luftstrom durch ein Rohrsystem einen definierten Widerstand

entgegen, woraus eine Druckdifferenz resultiert, die dem durchströmenden Volumen und seiner Geschwindigkeit proportional ist. Am Pneumotachographen ist eine Narkosemaske befestigt, durch die der Patient bei geschlossenem Mund durch die zu messende Nasenseite atmet. Die Maske wird fest, um Nebenluft zu vermeiden, auf das Gesicht aufgesetzt. Dabei darf sich der Patient weder in seiner Atmung beeinträchtigt fühlen noch die Nase in irgendeiner Art deformiert werden, woraus sich wiederum Meßfehler ergeben würden (Bachmann u. König 1970). Der Pneumotachographiekopf ist ebenfalls an einen Differenzialdruckwandler und einen Elektromanometer angeschlossen. Ein Direktschreiber registriert fortlaufend den gemessenen Epipharynxdruck (Δp) und die Volumengeschwindigkeit ($\dot{V}$) (Atemvolumen pro Zeiteinheit) für Inspiration und Expiration.

In vergleichenden Messungen über das Strömungsverhalten in Rohrsvstemen und einem Nasenmodell konnten J. Scheideler (1939), J. Tonndorf (1958) und H. Masing (1967) zeigen, daß das Gesetz der Turbulenzströmung, die bei der Nasenatmung vorliegt, auch für die Nase seine Gültigkeit besitzt.

Gesetz von Hagen - Poisseuille:

$$\frac{\Delta p}{L} = \text{const.} \frac{\dot{V}^2}{d^5}$$

- Δp ... Druckdifferenz
 L ... Länge des Nasenrohres
 $\dot{V}$... Atemstromgeschwindigkeit
 d ... Durchmesser des Nasenrohres

Die 5. Potenz im Durchmesser zeigt hier deutlich, wie wichtig es ist, beim Meßvorgang Deformationen der Nase jeder Art zu vermeiden. Der Druck, und damit der Nasen-

widerstand, würde schon bei der kleinsten Veränderung des Durchmessers beeinflusst werden.

Aus dieser Beziehung wurde der Nasenwiderstandskoeffizient wie folgt definiert:

$$\lambda = \frac{\Delta p}{v^2}$$

Durch den λ -Wert wird der Funktionszustand der Nase und seine Veränderungen nach allen bisherigen Erfahrungen bestens beschrieben (W. Ey 1974). Durch Multiplikation mit dem Faktor 1000 ergeben sich für den klinischen Gebrauch einprägsame Zahlen (v. Arentsschild 1966).

$$\lambda = \frac{\Delta p}{v^2} \cdot 1000 \left[\frac{\text{mm H}_2\text{O}}{(\text{l/min})^2} \right]$$

Nach dieser Formel lassen sich aus den Maxima für Inspiration und Minima für Expiration der registrierten Druck- und Flußkurven leicht die inspiratorischen bzw. expiratorischen Teilwiderstände berechnen.

Zur Berechnung des Nasengesamtwiderstandes (w_{ges}) aus den rechten und linken Teilwiderständen (w_1, w_2) dient die Formel nach R. Fischer (1970):

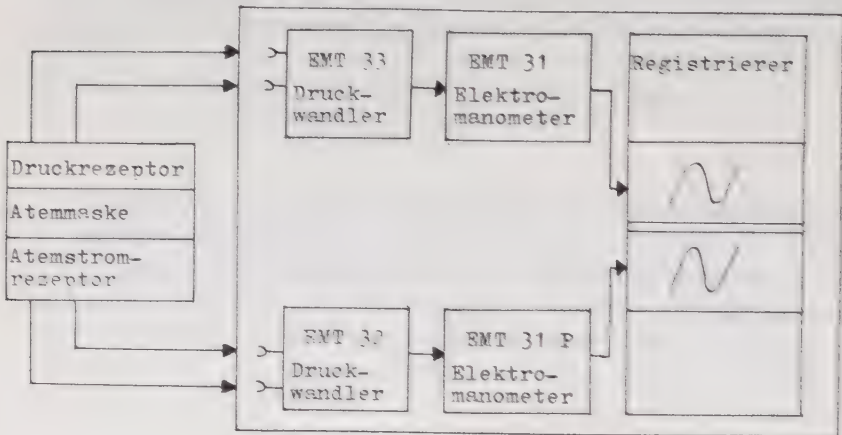
$$w_{\text{ges}} = \frac{1}{\frac{1}{w_1} + \frac{1}{w_2} + \frac{2}{\sqrt{w_1 \cdot w_2}}}$$

2. Versuchsdurchführung

Als Meßplatz dient der Rhinomanometer der Fa. Siemens, Erlangen. Das Gerät besteht aus folgenden Elementen:

- EMT 31 (Elektromanometer)
- EMT 31 P (Elektromanometer)
- EMT 32 (Druckwandler)
- EMT 33 (Druckwandler)

Blockschaltbild:



Die Patienten werden zu Beginn der Untersuchung mit dem Meßvorgang vertraut gemacht, um Nervosität und Abwehrverhalten nach Möglichkeit auszuschalten. Aufrecht vor dem Meßplatz sitzend werden sie aufgefordert, normal, also weder forciert noch vermindert, bei geschlossenem Mund durch die Nase zu atmen. Eine Behinderung der Atmung durch ungeschicktes Manipulieren mit Druckschlauch oder Maske soll sofort angezeigt werden.

Es werden zwei Versuchsreihen durchgeführt: Ein Kurzzeitversuch über 10 Minuten und ein Langzeitversuch über 360 Minuten.

Die Durchführung der Messung ist immer die gleiche, wobei zuerst die rechte, anschließend die linke Seite gemessen wird. Bei jedem Patienten wird zu Beginn der Untersuchung der Ausgangsnasenwiderstand bestimmt. Diese Daten dienen als Bezugswerte zur Beurteilung von Widerstandsänderungen während der Versuchsdauer. Nun werden den Patienten in jedem Nasengang zwei Hübe Clenbuterol appliziert. Ein Hub entspricht 5 μ g Wirksubstanz, pro Nasenseite also 10 μ g. In bestimmten Zeitabständen, abhängig von ihrer Zugehörigkeit zu einer der beiden Versuchsreihen, werden weitere Widerstandsmessungen vorgenommen.

Kurzzeitversuch:

Nach Applikation des Nasensprays eine Messung nach 10 Minuten.

Langzeitversuch:

Vom Zeitpunkt der Applikation werden Messungen nach 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 Minuten vorgenommen.

Für die Dauer eines Untersuchungsganges erhalten die Patienten keine anderen Medikamente und werden aufgefordert, sich vor den einzelnen Messungen keinen körperlichen Belastungen auszusetzen, um dadurch auftretende Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden.

3. Patientengut:

Zur Beurteilung des zu untersuchenden Medikaments standen Patienten unserer Klinik zur Verfügung. Die Auswahl wurde nicht selektiv vorgenommen. Es wurden sowohl Personen mit normaler als auch mit gering oder stärker behinderter Nasenatmung berücksichtigt.

Kurzzeitversuch:

10 Personen: 3 Frauen, 7 Männer
Alter: 25 - 42 Jahre

Langzeitversuch:

12 Personen: 5 Frauen, 7 Männer
Alter: 26 - 45 Jahre
Größe: 163 - 176 cm
Gewicht: 51 - 77 kg

VI. M e ß e r g e b n i s s e

Kurzzeitversuch

Tab. 1:

Nasenwiderstand in $\text{mmH}_2\text{O}/(\text{l/min})^2$

Pat.Nr., Alter			W ₀	10 min
Geschlecht				
1	25 J.	insp.	5,69	3,30
		exsp.	5,72	2,97
2	32 J.	insp.	20,85	9,29
		exsp.	14,58	10,15
3	42 J.	insp.	29,38	22,50
		exsp.	25,31	18,75
4	41 J.	insp.	10,90	9,44
		exsp.	8,22	8,31
5	40 J.	insp.	7,57	6,50
		exsp.	5,13	6,29
6	39 J.	insp.	11,41	6,60
		exsp.	15,99	8,79
7	38 J.	insp.	10,69	10,32
		exsp.	7,51	8,66
8	30 J.	insp.	17,92	16,66
		exsp.	13,43	13,54
9	30 J.	insp.	91,33	24,66
		exsp.	61,66	12,69
10	36 J.	insp.	38,23	14,43
		exsp.	41,97	16,48

 W_0 : Widerstand vor Applikation

Langzeitversuch

Tab. 2:

Nasenwiderstand in $\text{mmH}_2\text{O}/(\text{l/min})^2$

Pat.Nr., Alter Geschlecht			W_0	5 min	15 min	30 min
1	27 J.	insp.	77,72	52,37	30,44	37,14
		exsp.	63,76	43,25	23,79	21,40
2	45 J.	insp.	13,81	10,30	4,06	5,15
		exsp.	11,72	9,20	3,65	4,37
3	28 J.	insp.	29,76	28,56	20,69	21,10
		exsp.	29,33	28,84	22,55	23,36
4	37 J.	insp.	35,56	23,91	23,51	21,88
		exsp.	23,45	21,10	17,97	17,97
5	30 J.	insp.	23,01	8,26	8,09	9,06
		exsp.	18,34	8,28	9,19	9,84
6	42 J.	insp.	41,70	37,34	12,93	19,92
		exsp.	47,34	34,55	13,02	20,55
7	39 J.	insp.	25,78	22,35	13,61	6,59
		exsp.	16,32	17,17	8,15	4,38
8	26 J.	insp.	10,10	4,34	3,91	4,80
		exsp.	5,44	3,22	2,33	2,80
9	26 J.	insp.	76,28	61,77	48,85	48,31
		exsp.	50,75	39,99	33,65	39,84
10	44 J.	insp.	24,19	20,42	21,28	26,44
		exsp.	16,60	14,91	15,30	18,84

 W_0 : Widerstand vor Applikation

60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
39,44	41,36	52,81	58,04	25,31	39,18
44,73	39,04	41,75	53,02	13,24	33,43
4,39	8,51	5,94	11,02	7,72	9,48
3,09	7,86	6,17	10,16	6,82	7,96
15,03	19,27	23,68	21,90	16,95	19,41
13,53	19,29	29,46	18,14	15,56	12,55
25,39	23,07	20,62	23,89	31,67	26,86
19,73	17,06	16,30	18,33	28,68	20,55
7,76	9,57	8,73	6,83	11,47	7,96
8,02	10,03	8,84	7,07	9,92	7,39
21,01	14,92	10,04	8,83	9,44	9,12
19,28	13,14	10,85	9,16	9,84	9,08
4,78	10,29	17,03	14,84	13,34	8,58
3,81	9,20	14,45	10,83	11,90	8,49
3,52	3,61	6,79	5,52	2,39	5,09
2,39	2,50	4,80	3,58	2,10	3,53
50,91	26,21	25,34	59,55	86,37	84,85
31,39	15,77	14,57	29,10	52,44	65,01
18,59	20,55	13,13	27,14	28,09	27,10
15,31	14,43	9,83	21,89	27,86	20,17

VII. Auswertung der Ergebnisse und Diskussion

Kurzzeitversuch:

Tab. 3: Nasenwiderstand in Prozent des Ausgangswertes
10 min p.a.

min	Inspiration		Expiration		Mittelwert aus In- und Expiration	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{M}$	s
10	66,2	24,69	75,29	34,12	70,74	28,89

$\bar{x}$... Mittelwert der prozentualen Abnahme des Nasenwiderstandes bei n=10 Personen

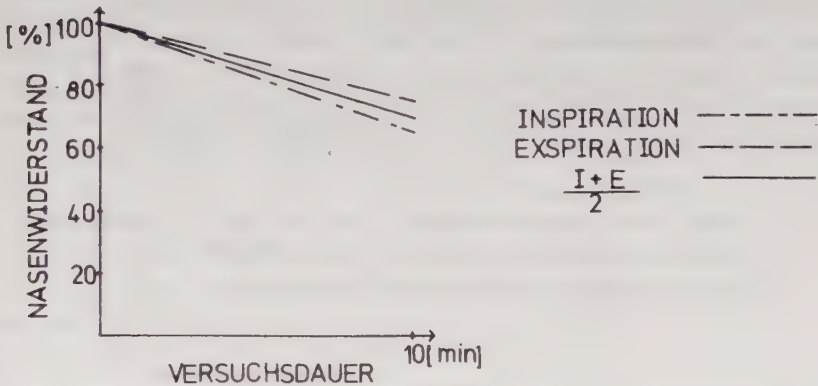
$$\bar{x} = \frac{\sum (x_i)}{n}$$

s ... Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

10 Minuten nach Applikation zeigt sich eine mittlere Abnahme des Nasenwiderstandes um 29%. Bei 2 Personen nimmt der Widerstand allerdings um 4% bzw. 6% des Ausgangswertes zu. Graphisch könnte von einer steigenden Kurve gesprochen werden. Dieses Steigen beruht auf einer Zunahme des expiratorischen Widerstandes, während der inspiratorische Widerstand um 15% bzw. 4% abnimmt. Bei weiteren 2 Patienten zeigt sich nur eine geringe Abnahme um kleiner als 7%. Bei den restlichen Versuchspersonen ist eine deutliche Widerstandsenkung um durchschnittlich 49% seines Ausgangswertes zu verzeichnen.

Abb. 1: Mittlerer Nasenwiderstand in Prozent des Ausgangswertes über Meßzeitpunkt



Bei 9 Patienten sind die absoluten inspiratorischen Werte gegenüber den expiratorischen leicht erhöht, bei Versuchsbeginn aber nicht mehr als um $6 \text{ mmH}_2\text{O}/(1/\text{min})^2$. Dies entspricht den physiologischen Schwankungen (R. Guillerm 1970), da sich die Nasenflügel während des Exspiriums spreizen, während des Inspiriums aber erschlaffen und dabei von dem herrschenden Unterdruck angesaugt werden. 10 Minuten nach Applikation beträgt die Differenz nur noch weniger als $4 \text{ mmH}_2\text{O}/(1/\text{min})^2$.

Stärker als auf die Ausatmung wirkt sich die verbesserte Luftdurchgängigkeit der Nase auf die Einatmung aus. So ist die mittlere prozentuale Widerstands Senkung bei Inspiration um 9% größer als bei Expiration.

Zusammenfassend zeigt sich bereits 10 Minuten nach Applikation, daß man bei behinderter Nasenatmung mit relativ hohen Widerstandswerten mit einem deutlichen Abschwelleffekt rechnen kann.

6 Patienten, unter ihnen jene mit steigendem Widerstand, gaben eine subjektive Verbesserung der Nasenatmung an, während 4 Patienten keinerlei Veränderung empfanden.

Über Nebenwirkungen klagte keiner der Patienten.

Langzeitversuch:

Von den zwölf zur Verfügung stehenden Versuchspersonen kommen die Meßergebnisse von nur zehn Patienten zur Auswertung. Bei zwei Personen mußte die Untersuchung abgebrochen werden, da eine Insuffizienz bei einseitiger Nasenatmung auftrat, wodurch weitere Messungen verhindert wurden.

Tab. 4: Nasenwiderstand in Prozent des Ausgangswertes zu verschiedenen Meßzeitpunkten p.a.

min	Inspiration			Expiration			Mittelwert aus In- und Expiration		
	$\bar{x}$	s	A	$\bar{x}$	s	A	$\bar{M}$	s	A
5	72,52	20,14	7	78,59	18,26	6	75,55	18,14	6
15	51,39	19,77	7	55,08	21,54	7	53,23	20,62	7
30	55,17	23,51	8	59,45	27,02	8	57,31	24,84	8
60	48,56	19,03	7	53,26	23,19	6	50,91	17,27	6
120	51,68	17,01	8	56,96	18,24	7	54,31	17,21	7
180	53,13	17,90	3	62,38	25,50	5	57,75	21,45	7
240	64,87	26,12	7	68,91	30,10	7	66,89	27,31	7
300	61,17	34,13	6	71,19	47,06	6	66,18	39,83	7
360	62,33	34,63	7	67,67	35,49	7	65,00	32,58	7

$\bar{x}$... Mittelwert für n=10

s ... Standardabweichung

A ... Anzahl der Fälle, die in einem Bereich von $\bar{x} \pm s$ liegen.

Tab. 4 zeigt, ebenso wie Tab. 3, eine relative Darstellung der Meßergebnisse. Dabei wurde der absolute Ausgangswiderstand gleich 100% gesetzt und alle folgenden gemittelten prozentualen Einzelmeßwerte zu den jeweiligen Meßzeitpunkten darauf bezogen.

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß durchschnittlich 70% der normal verteilten Daten im Bereich der Standardabweichung liegen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Ev und Skevas (1974) überein, welche für diesen Bereich 68% der Fälle angeben.

Abb. 2 macht deutlich, daß die mittlere prozentuale Senkung des Nasenwiderstandes zu allen Meßzeitpunkten für die Inspiration stets größer ist als für die Expiration, wobei die Differenz zwischen beiden durchwegs weniger als 10% beträgt. Ebenso wie beim Kurzzeitversuch sind auch hier die absoluten Nasenwiderstände vor Applikation in 9 der Fälle für Inspiration höher als für Expiration, im Mittel aber nicht mehr als um $8 \text{ mmH}_2\text{O}/(1/\text{min})^2$.

Bereits 5 Minuten nach Applikation zeigt sich eine deutliche mittlere Abnahme des Nasenwiderstandes um 30% seines Ausgangswertes. Diese rasche Abnahme setzt sich auch in den folgenden 10 Minuten fort. Nach 30 Minuten tritt eine Unterbrechung der Widerstandsenkung auf. Es zeigt sich sogar eine mittlere Zunahme des Nasenwiderstandes um 4% gegenüber des bei 15 Minuten erhaltenen Wertes. Diese Zunahme tritt bei 8 Probanden auf. Bei einer weiteren Versuchsperson ist diese Widerstandszunahme zum folgenden Meßzeitpunkt hin verschoben.

Nach 60 Minuten wird die größte mittlere Widerstandsenkung erreicht. Sie beträgt im Durchschnitt 49%. Dieser Wert wird inspiratorisch wie expiratorisch zum selben Meßzeitpunkt erreicht. Im weiteren Verlauf steigt der Widerstand nun wieder leicht an. Bei Versuchsende, nach 6 Stunden, ist im Durchschnitt der 10 Probanden noch eine mittlere Abnahme um 35% zu verzeichnen. Mit einem für Inspiration um 38% und für Expiration um 33% geringerem Nasenwiderstand liegt er deutlich unter seinem Ausgangswert.

Abb. 2: Mittlerer Nasenwiderstand in % seines Ausgangswertes über Meßzeitpunkte für Inspiration und Expiration

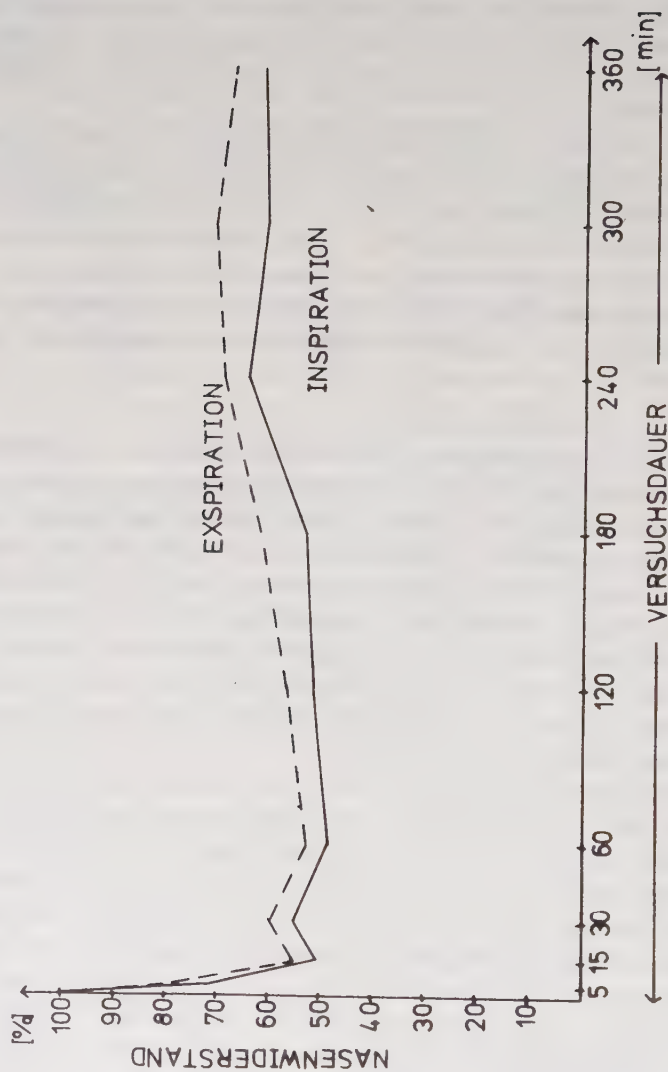
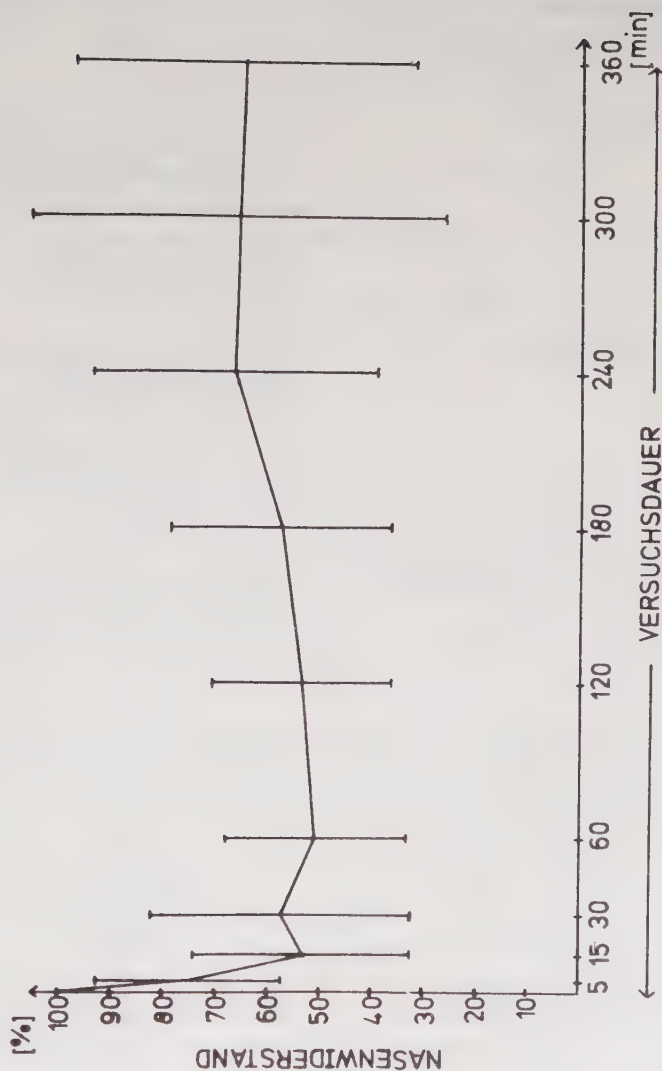


Abb. 3: Mittelwerte aus Inspiration und Expiration in % des Ausgangswiderstandes mit eingetragener Standardabweichung



Zur weiteren Beurteilung der abschwellenden Wirkung des Medikaments auf die Nasenschleimhaut sollen nun folgende Größen ermittelt werden :

Wirkungseintritt:

Darunter ist der Zeitpunkt zu verstehen, an dem der Nasenwiderstand, gemessen in Minuten nach Applikation, auf 90% seines Ausgangswiderstandes abgefallen ist.

Wirkungsmaximum:

Es gibt den niedrigsten Nasenwiderstand in Prozent seines Ausgangswertes an, der von jeder einzelnen Versuchsperson erreicht wird.

Eintritt des Wirkungsmaximums: Zeitpunkt, an dem der niedrigste Nasenwiderstand, bezogen auf die Einzelperson, erreicht wird.

Diese drei Größen stellen Mittelwerte dar, die auf die Einzelpersonen bezogen sind und somit auch zu verschiedenen Meßzeitpunkten anfallen. Daher unterscheiden sich auch die Werte in Tab. 5-7 von den Kurvenwerten in Abb. 2 u. 3, welche Mittelwerte gleicher Meßzeitpunkte darstellen.

Für Inspiration, Expiration und dem Mittelwert aus beiden wird aus den Meßergebnissen der zehn Personen der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Durch Anwendung der Studentverteilung läßt sich ein symmetrisches Vertrauensintervall für den unbekannten Erwartungswert $\bar{x}$ (wahrer Mittelwert) berechnen.

Die Berechnung erfolgt nach Heinold u. Gaede (1972) nach der Formel:

$$\bar{x} - \gamma_{P\%}^{(n-1)} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \bar{x} \leq \bar{x} + \gamma_{P\%}^{(n-1)} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Dabei bedeutet:

- $\bar{x}$... Mittelwert für n (x_1 x_{10}) Personen
 s ... Standardabweichung
 $\pm \gamma_{P\%}^{(n-1)}$... P% - Grenzen der Studentverteilung mit (n-1) Freiheitsgraden
 $P = 95$ (Die Werte für $\gamma_{P\%}^{(n-1)}$ wurden entnommen aus:
 E.Kreysig: "Statistische Methoden und ihre Anwendung", 1973)

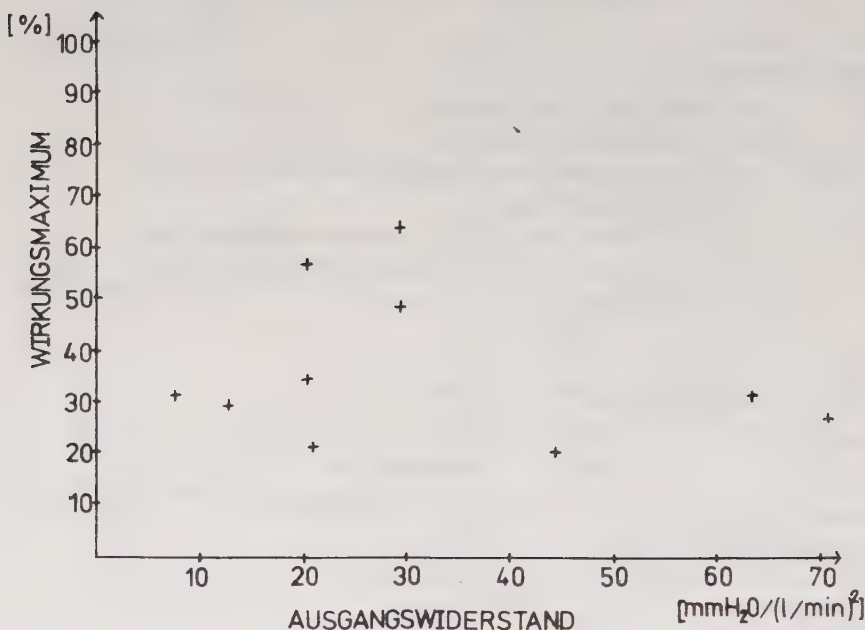
Tab. 5: Wirkungseintritt

min	Inspiration	Expiration	Mittelwert aus In- und Exspir.
Mittelwert $\bar{x}$	2,8	3,6	3,1
Standardabweichung	1,98	2,76	2,32
Vertrauensintervall	1,39 - 4,21	1,63 - 5,57	1,44 - 4,76

Tab. 6: Wirkungsmaximum

%	Inspiration	Expiration	Mittelwert aus In- und Exspir.
Mittelwert $\bar{x}$	35,1	36,7	36,19
Standardabweichung	14,14	16,18	14,95
Vertrauensbereich	24,99 - 45,11	25,13 - 48,27	25,5 - 46,88

Abb. 4: Wirkungsmaximum in Prozent des Ausgangswiderstandes über absolutem Ausgangswiderstand



In Abb. 4 wurde das Wirkungsmaximum für jede der 10 Personen gegen den jeweiligen Ausgangswiderstand aufgetragen. Es soll untersucht werden, ob eine Abhängigkeit zwischen beiden Größen besteht, das heißt, ob die prozentuale Senkung des Nasenwiderstandes umso größer ist, je höher der Ausgangswiderstand liegt (W.Ey, A.Skevas 1974; S.Wentzel 1970).

Abb. 4 zeigt eine deutliche Streuung der eingetragenen Punkte. In diesem Fall kann auf Grund der Verteilung der Meßergebnisse von keiner Abhängigkeit zwischen Ausgangswiderstand und maximaler Widerstandsenkung gesprochen werden.

Tab. 7: Eintritt des Wirkungsmaximums

min	Inspiration	Expiration	Mittelwert aus In- und Exspir.
Mittelwert $\bar{x}$	175,5	222	180
Standard- abweichung	100,9	138,05	93,08
Vertrauens- bereich	103,34-247,66	123,27-320,73	113,43-246,57

Eine weitere wichtige Größe zur Beurteilung des Medikamentes ist seine

Wirkungsdauer: Sie gibt die Zeitspanne an, in welcher der Nasenwiderstand seit Versuchsbeginn wieder auf 90% seines Ausgangswertes angestiegen ist.

Eine Darstellung der Wirkungsdauer des Medikamentes wie in Tab. 5-7 erschien bei Durchsicht der Meßergebnisse nicht sinnvoll. Es zeigte sich, daß bei Versuchsende, nach 360 Minuten, noch acht von zehn Patienten unter 90% ihres Ausgangswiderstandes liegen. Davon zeigen nur drei Personen eine steigende Tendenz. Eine Schätzung der Wirkungsdauer entsprechend dem Meßkurvenverlauf würde das Ergebnis nur grob verfälschen.

Zwei Patienten überschreiten inspiratorisch wie expiratorisch nach 240 bzw. 300 Minuten die 90% - Grenze und liegen bei Versuchsende sogar über ihrem Ausgangswiderstand. Die restlichen acht Patienten liegen nach 360 Minuten mit einem Mittelwert aus Inspiration und Expiration von 51,7% noch deutlich unter ihren Ausgangswerten. Im Durchschnitt der zehn Probanden zeigt sich bei Versuchsende ein für Inspiration um 38% und für Expiration um 33% niedrigerer Nasen-

widerstand gegenüber dem Ausgangswiderstand.

Es darf also angenommen werden, daß die Wirkungsdauer länger als sechs Stunden anhält.

Wirkungsvergleich

Im folgenden soll nun die Wirksamkeit unseres Medikaments mit der Wirksamkeit anderer schleimhautabschwellender Substanzen verglichen werden. Die Schwierigkeiten eines Vergleichs mit den Ergebnissen anderer Autoren, bedingt durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden, lassen sich zum Teil umgehen, indem man nicht die absoluten Nasenwiderstandswerte, sondern die relative Darstellung der prozentualen Widerstands Senkung zu gleichen Meßzeitpunkten zum Vergleich heranzieht. Allerdings ist auch bei dieser Darstellung die Effektivität der schleimhautabschwellenden Substanz abhängig sowohl von der Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes, als auch von der jeweils applizierten Dosis.

Mit dieser Einschränkung zeigt Tab. 8 einen Vergleich des Verhaltens des Nasenwiderstandes nach Applikation unseres Medikaments mit drei anderen, häufig angewandten lokalen Rhinologika. Es wird jeweils der Mittelwert von Ein- und Ausatmung angegeben.

Tab. 8: Wirkungsvergleich zu verschiedenen Meßzeitpunkten

	Clenbuterol	Nasivinetten ¹	Rhinospray ²	Dexa- Rhinospray ³
min	%	%	%	%
5	75,55	73,77	37,5	41,51
10		61,33		
15	53,23		23,41	26,8
30	57,31	52,44	18,64	20,19
60	50,91	53,33	19,55	16,23
120	54,31	58,66	28,41	25,29
180	57,75	66,66		
240	66,89		40,68	33,78
300	66,18			
360	65,00		54,32	48,12

1) W.Ev, A.Skevas (1974); Methode: anteriore ERM

2),3) K.Schumann (1972); Verfahren nach Dirnagl

Die Prozentangaben wurden mit Hilfe der angegebenen Meßwerte für die Tabelle errechnet.

Tab. 8 zeigt, daß der Wirkungsverlauf unseres Medikaments in etwa dem der Nasivinetten entspricht, die Wirkungsdauer sogar noch länger ist. Die prozentuale Nasenwiderstands Senkung ist allerdings bei weitem nicht so stark wie bei Rhinospray und Dexa-Rhinospray, bei welchen nach sechs Stunden noch ein um 46% bzw. 52% geringerer Nasenwiderstand gegenüber dem Ausgangswert registriert wird.

Von S.Wentzel (1970) wurden drei orale Medikamente eingehend untersucht: Arbid, Triaminic und Rhinopront.

Tab. 9 zeigt eine Gegenüberstellung der in Tab. 5-7 angegebenen Größen.

Tab. 9: Wirkungsvergleich

		Glenbuterol	Arbid	Triaminic	Rhinopront
Wirkungs- eintritt	min	3,1	2,4	4,3	8,1
Wirkungs- maximum	%	36,2	31	26	25
Eintritt des Wirkungsmax.	min	180	26	78	140
Wirkungs- dauer	min	360	59	134	380

Für Wirkungseintritt und Wirkungsmaximum kommt unser Medikament dem Arbid ziemlich nahe. Für Eintritt des Wirkungsmaximums und Wirkungsdauer entspricht es in etwa dem Rhinopront.

Zyklusanalyse

Die für die Messung angewandte anteriore Rhinomanometrie ermöglicht es, die Meßergebnisse der einzelnen Patienten auf einen Nasenzyklus hin zu untersuchen. Mit Hilfe der graphischen Darstellung des Wirkungsverlaufes über sechs Stunden, getrennt für rechte und linke Nasenseite, Inspiration und Expiration, läßt sich zeigen, ob ein normaler oder pathologischer Nasenzyklus vorliegt.

Von besonderem Interesse ist, welchen Einfluß die schleimhautabschwellende Substanz auf einen bestehenden Muschelzyklus ausübt. Die Registrierung des Nasenzyklus erfordert eine lange, für den Patienten oft belastende Beobachtungs-

zeit. Bei den im Rahmen dieser Untersuchungen notwendigen Langzeitbeobachtungen war es möglich, das Einsetzen des Nasenzyklus nach Abklingen der Medikamentenwirkung aufzuzeichnen.

Bei allen Patienten zeigt sich nach Applikation ein Abfallen des Nasenwiderstandes, parallel auf beiden Nasenseiten. Die Größe der Abnahme ist umso ausgeprägter, je höher der betreffende Ausgangswiderstand (rechts oder links) war. Nach durchschnittlich 15 Minuten ist dieser initiale Widerstandsabfall zu Ende, und die Kurven steigen wieder an oder schwenken in die Horizontale ein. Bei vier Patienten entwickelt sich ein normaler Muschelzyklus mit ausgeprägter, gleichmäßiger Gegenbewegung und einem 2-Stunden-Rhythmus, der nach 60 - 120 Minuten wieder deutlich sichtbar wird. Weitere vier Patienten zeigen einen typischen Kurvenverlauf, wie er bei Septumdeviation auftritt. Bei zwei Patienten sind Muschelbewegungen nicht feststellbar.

Abb. 5 zeigt die graphische Darstellung eines normalen Nasenzyklus. Nach Applikation der schleimhautabschwellenden Substanz schwellen die Nasenmuscheln beider Seiten nahezu parallel ab. Nach einer Stunde setzt wieder eine Gegenbewegung ein, das heißt, der Muschelzyklus beginnt wieder. In einem 2-Stunden-Rhythmus schwillt die eine Seite an, während die andere Seite abnimmt.

In Abb. 6 ist der Ablauf des Muschelzyklus bei einem Patienten mit linksseitiger Septumdeviation dargestellt. Auf der verengten Seite links lassen sich zyklische Muschelbewegungen nachweisen.

Abb. 5: Zyklusurven der Nasenmuscheln: normal

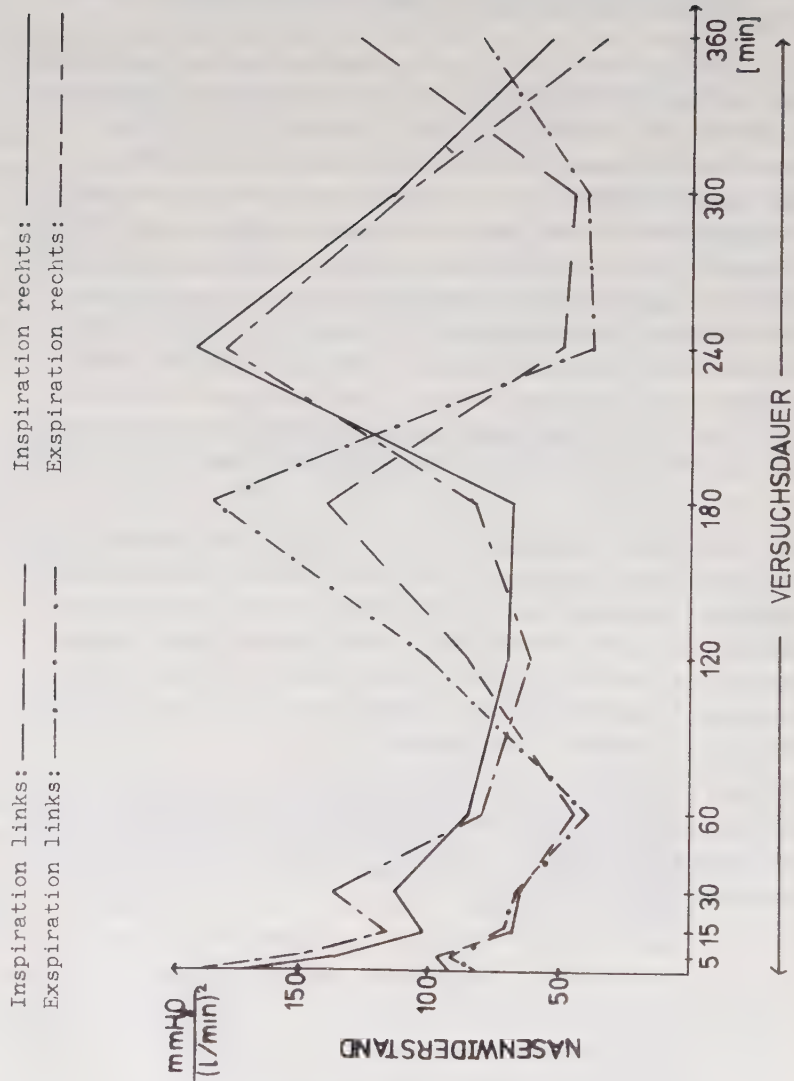
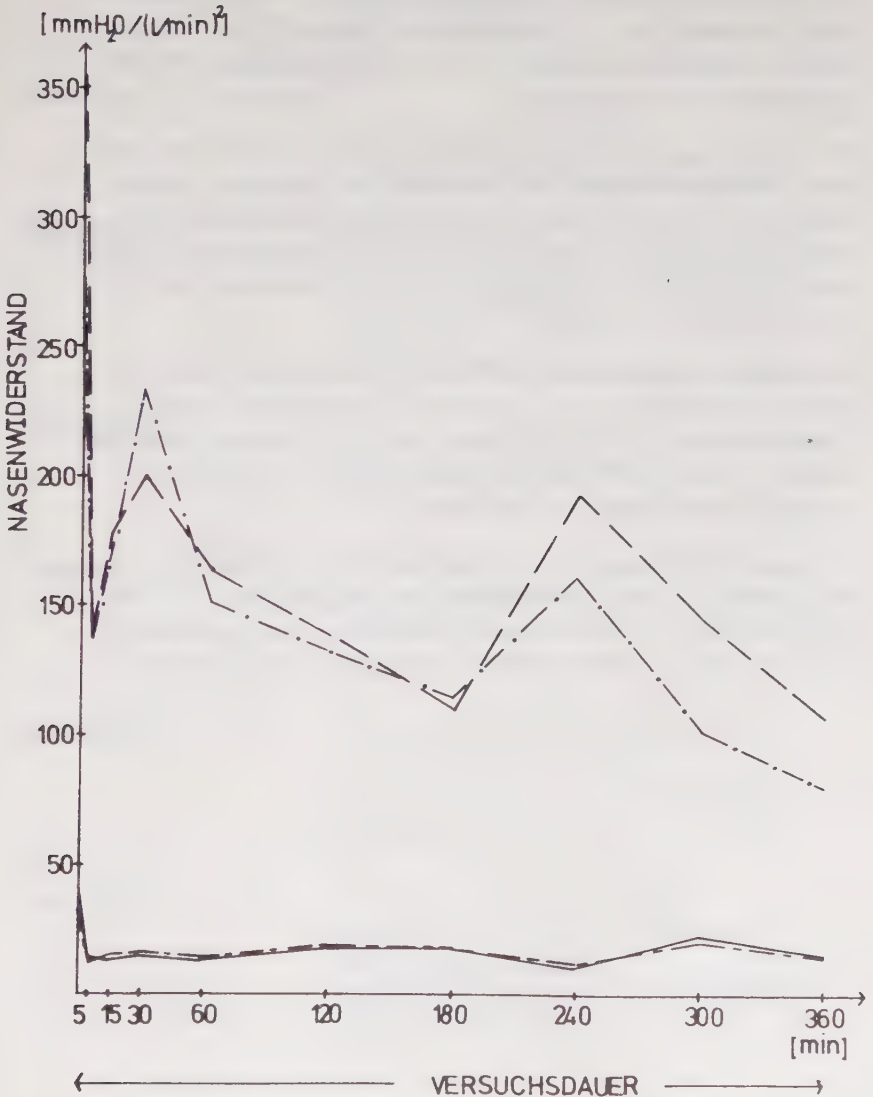


Abb. 6: Zykluskurven der Nasenschleimhaut: pathologisch

Inspiration links: — — — Inspiration rechts: —————
 Expiration links: -.-.-.- Expiration rechts: - - - - -



VIII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird das Nasenspray Clenbuterol auf seine Nasenschleimhaut abschwellende Wirkung untersucht. Bei Clenbuterol handelt es sich um eine β_2 -mimetische Substanz, die in der Pulmologie bereits als Broncholytikum Anwendung gefunden hat. Die Pharmakologie des Medikaments wird dargestellt.

Die Messung des Nasenwiderstandes wird mit Hilfe der anterioren Rhinomanometrie vorgenommen. Die anteriore Rhinomanometrie erweist sich als problemloses Verfahren und führt zu objektiven Meßergebnissen. Für die Objektivierung pharmakologischer Effekte an der Nasenschleimhaut ist dieses Verfahren gut geeignet.

In einem Kurzzeitversuch wird mit einer Messung nach 10 Minuten die Wirkung bei 10 Personen überprüft. In einem Langzeitversuch mit 12 Personen über 360 Minuten, mit Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten, wird der Wirkungsverlauf des Medikaments ermittelt.

Clenbuterol erzielt mit 3,1 Minuten einen raschen Wirkungseintritt. Sein Wirkungsmaximum, welches nach 180 Minuten erreicht wird, liegt bei 36% seines Ausgangsnasenwiderstandes. Die Wirkungsdauer beträgt über 6 Stunden.

IX. Literaturverzeichnis

- v. ARENTSSCHILD, O. Der Nasenwiderstand bei Eigen- und
Fremdstrommessung
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.
187 (1966), 664
- BACHMANN, W.; KOENIG, W.F. Das Muskelspiel der Nase
Z. Laryng. Rhinol. 48 (1969), 693
- BACHMANN, W. Mit welchem Grad von Zuverlässigkeit
können therapeutische Resultate mit-
tels der Rhinomanometrie beurteilt
werden?
Z. Laryng. Rhinol. 49 (1970), 109
- BACHMANN, W. Probleme der Rhinomanometrie - Ihre
Lösung durch X-Y-Schreibung
Z. Laryng. Rhinol. 52 (1973), 872
- BECKER, E.; NONHOFF, R. Stoffwechselbeeinflussung durch
NAB 365 und therapeutische Wirkung
bei Asthma bronchiale
Wien. med. Wschr. Suppl. 23 (1975), 11
- BEICKERT, P. Halbseitenrhythmus der vegetativen
Innervation
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.
157 (1951), 404
- BEICKERT, P. Stellatumblockade bei Ozaena.
Beobachtungen über die Schwellbreite
der Nasenschleimhaut
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.
157 (1951), 136

- CURTI, P.C. Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie eines neuen spezifisch-adrenergischen β_2 -Bronchodilatators Separata 9 (1974), 305
- DIRNAGL, K. Zur fortlaufenden Messung des Atemwiderstands
Z. Aerosol-Forsch. 2 (1953), 475
- DRETTNER, B. Die Ventilation der Nase und der Nebenhöhlen
Z. Laryng. Rhinol. 46 (1967), 159
- ENGELHARDT, G. Struktur-Wirkungsbeziehungen in einer Reihe von neuen Amino-Halogen-substituierten Phenylaminoäthanolon
Arzneimittel-Forsch. 22 (1972), 869
- EY, W.; SKEVAS, A. Rhinomanometrische Überprüfung der Nasivinettenwirkung bei Normalpersonen
Z. Laryng. Rhinol. 53 (1974), 352
- FABRICANT, N.D. The overmedicated nasal cavity
Amer. J. med. Sci. 217 (1949), 462
- FISCHER, R. Die Messung und graphische Auswertung des Strömungswiderstandes der Nase
Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 197 (1970), 72
- FOXEN, E.H.M.; PRESTON, T.D.; LACK, J.A. The assessment of nasal air-flow: a review of past and present methods
J. Laryng. 85 (1971), 811
- FLEISCH, A. Der Pneumotachograph, ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung

der Atemluft

Pflügers Arch. 209 (1925), 713

GAERTNER, G.

Die Messung der Durchgängigkeit der Nase für den Luftstrom

Wien. klin. Wschr. 8 (1911), 279

GLATZEL, M.

Zur Prüfung der Luftdurchgängigkeit der Nase

Therap. Gegenw. 42 (1901), 348

GUENTHER, W.

Klinische Untersuchungen über die broncholytische Wirkung von NAB 365

Wien. med. Wschr. Suppl. 23 (1975), 3

GUILLERM, R.; RIU, R.; BADRE, R.; LE DEN, R.; HEE, J.

Physiologische Aspekte der oberen Luftwege: Nase, Nasennebenhöhlen, Ohrtrumpete

Arch. klin. exper. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 199 (1971), 1

HETDERKS, D. R.

Observations on the reaction of normal nasal mucous membrane

Amer. J. med. Sci. 174 (1927), 231

HEINOLD, J.; GAEDE, K.-W.

Ingenieur-Statistik

R. Oldenbourg Verlag München-Wien

1972, 209

HUFNAGEL, E.

Ergebnisse mit einem neuen Broncho-lytikum

Ärztl. Praxis 28 (1974), 1350

KAYSER, R.

Die exakte Messung der Luftdurchgängig-

keit der Nase

Arch. Laryng. 3 (1895), 101

KECK, J.; KRÜGER, G.; NOLL, K.; MACHLEIDT, H.

Synthesen von neuen Amino-Halogen-
substituierten Phenylaminoäthanol-
Arzneimittel-Forsch. 22 (1972), 861

KREUTER, G.

Orale Behandlung chronisch-obstruk-
tiver Atemwegserkrankungen
Therap. Gegenw. 113 (1974), 1166

KREYSZIG, E.

Statistische Methoden und ihre An-
wendung
Vandenhöck u. Ruprecht, Göttingen
1973

KUSCHINSKY, G.; LÜLLMANN, H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme Verlag Stuttgart 1972

LILLIE, H. J.

Some practical considerations of the
physiology of the upper respiratory
tract
J. Iowa Med. Soc. 13 (1923), 403

LOOS, M.

Doppelblindstudie mit NAB 365 und
zwei weiteren Sympatikomimetika zur
Überprüfung von Lungenfunktions- und
Kreislaufparametern sowie des Schlaf-
verhaltens
Wien. med. Wschr. Suppl. 23
(1975), 7

LÜSCHER, E.

Die Alkaliereserve des Blutes bei be-
hinderter Nasenatmung und bei Tonsil-
lenhyperplasie

Acta oto-laryng. (Stockholm)

14 (1930), 90

- MASING, H. Experimentelle Untersuchungen über die Strömung im Nasenmodell
Arch. Ohr., Nas.- u. Kehl.-Heilk. 189 (1967), 59
- MASING, H. Experimentelle Untersuchungen über den Strömungsverlauf im Nasenmodell
Arch. Ohr., Nas.- u. Kehl.-Heilk. 189 (1967), 371
- MASING, H.; WOLF, G. Der Nachweis des Muschelzyklus mit Hilfe des Röntgenschnittbildverfahrens
Z. Laryng. Rhinol. 48 (1969), 684
- NAUMANN, H. H. Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen
in: J. Berendes, R. Link, F. Zöllner: Ein kurzgefaßtes Handbuch der HNO-Heilkunde
Thieme Verlag Stuttgart Bd. I (1964), 145
- NAUMANN, H. H. Konservative Behandlung der Nase und ihrer Nebenhöhlen
in: J. Berendes, R. Link, F. Zöllner: Ein kurzgefaßtes Handbuch der HNO-Heilkunde
Thieme Verlag Stuttgart Bd. I (1964), 221
- NOLTE, D.; SCHOLTE, C.; ULMER, W. T. Der Strömungswiderstand der Nase
Arch. klin. exper. Ohr., Nas.- u. Kehl.-Heilk. 188 (1967), 408

- NOLTE, D. Moderne Lungenfunktionsdiagnostik
bei obstruktiven Atemwegserkran-
kungen: die Ganzkörperplethysmographie
Med. Welt 48 (1967), 2746
- NOLTE, D.; REIF, E.; ULMER, W. T. Die Ganzkörperplethysmographie
Respiration 25 (1968), 14
- NOLTE, D. Bodyplethysmographische Messungen
von Nasen- und Bronchialwiderstand
Med. Mschr. 26 (1972), 261
- NOLTE, D.; LÜDER-LÜHR, I. Comparing measurements of nasal re-
sistance by bodyplethysmography and
by rhinomanometry
Respiration 30 (1973), 31
- NOLTE, D.; LAUMEN, F. Lungenfunktionsuntersuchungen mit
dem Broncholytikum NAB 365
Med. Mschr. 26 (1972), 325
- OGURA, J. H.; STOKSTED, P. Rhinomanometry in some rhinologic
diseases
Laryngoscope (S. Louis) 78 (1958),
2001
- OSTERWALD, L. Wirkung eines Broncholytikums auf
den Nasenwiderstand
Med. Mschr. 26 (1972), 328
- RENOVANZ, H.-D.; PAPENDICK, U.; v. SEEFELD, H. Benzylamine und Homologe in der Be-
handlung von Erkrankungen im HNO-
Bereich
Münch. med. Wschr. 116 (1974), 63

- SANDMANN, G. Autograms of nasal respiration
J. Laryng. (1894) nach Kayser (1895)
- SCHEIDLER, J. Die Messung der absoluten Luftdurch-
gängigkeit der menschlichen Nase
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehl.-Heilk.
146 (1939), 170
- SCHUMANN, K. Über ein neuartiges Verfahren zur Be-
stimmung des Strömungswiderstandes
der Nase
Arch. klin. exper. Ohr.-, Nas.- u.
Kehl.-Heilk. 203 (1973), 325
- SCHUMANN, K. Wirkung eines Broncholytikums (NAB 365)
an der Nase
Med. Mschr. 26 (1972), 329
- SEWERAK, A. Objektive Beurteilung der Nasendurch-
gängigkeit
Z. Laryng. Rhinol. 37 (1958), 248
- STERNSTEIN, H. J.; SCHUR, M. O.
Quantitativ study of nasal obstruc-
tion
Arch. Otolaryng. 23 (1936), 475
- STOKSTED, P. Rhinomanometric measurements for de-
termination of the nasal cycle
Acta oto-laryng. (Stockholm)
Suppl. 109 (1953), 159
- STOKSTED, P. Changes in the nasal cycle under
stellate ganglion block
Acta oto-laryng. (Stockholm)
Suppl. 109 (1953), 176

STOKSTED, P.; NIELSEN, J.

Rhinomanometric measurements of the
nasal passage
Ann. Otol. (S. Louis) 66 (1957), 187

TOGAWA, K.; OGURA, J. H. Physiologic relationship between nasal breathing and pulmonary funktion
Laryngoscope 76 (1966), 30

TONNDORF, J. A note on the measurement of nasal flow resistance
Ann. Otol. (S. Louis) 67 (1958), 984

WENTZEL, S. Objektivierung der Wirkung oraler Schnupfenmittel
Inaug.-Diss. Med. Fak. F.U. Berlin
1970

WRIGHT, R. W. Nasal sensitivity to vasoconstrictors
Arch. Otolaryng. 46 (1947), 330

ZWAARDEMAKER, H. Atembeschlag als Hilfsmittel zur Diagnose der nasalen Stenose
Arch. Laryng. 1 (1893) 17

Mein Dank gilt

Priv.-Doz. Dr. med. M. Münzel und
Prof. Dr. med. H.H. Naumann
für Ihre wertvollen Ratschläge und
die freundliche Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 2. 3. 1949 wurde ich in Grafenau als Sohn des Polizeibeamten Albert Forster und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Schubert, geboren.

1955 trat ich in die Volksschule in Grafenau ein. 1959 wechselte ich an das Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen in Regensburg, an dem ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1970 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin. Dort bestand ich im Oktober 1972 die ärztliche Vorprüfung. Im Juni 1976 legte ich das Staatsexamen ab.

1973 heiratete ich Fräulein Monika Wagner.

